

REVERSCHLUSSPROPHYLAXE
NACH PERKUTANER TRANSLUMINARER
KATHETERDILATATION BEI PERIPHERER
OBLITERIERENDER ANGIOPATHIE
MIT EINER AZETYLSALIZYLSÄURE/
DIPYRIDAMOL-KOMBINATION
ODER PHENPROCOUMON

Roland Schmidt

*Dass
München
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

REVERSCHLUßPROPHYLAXE NACH PERKUTANER
TRANSLUMINARER KATHETERDILATATION BEI
PERIPHERER OBLITERIERENDER ANGIOPATHIE
MIT EINER AZETYL SALIZYLSÄURE/DIPYRID-
MOL-KOMBINATION ODER PHENPROCOUMON

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roland Schmidt
aus Ingolstadt
München 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

=====

I. Einleitung

=====

II. Literaturübersicht

=====

1. Pharmakologische Wirkung der verwendeten

Medikamente

A. Azetylsalizylsäure

B. Dipyridamol

C. Phenprocoumon

2. Klinische Erfahrungen mit thrombozytenfunktions-

hemmenden Medikamenten und Antikoagulantien

III. Methodik

=====

A. Patientenkollektiv

B. Therapieschema

C. Risikofaktoren

D. Laboruntersuchungen

E. Verlaufsparemeter der Studie

IV. Ergebnisse

=====

V. Diskussion

=====

VI. Zusammenfassung
=====

VII. Literaturverzeichnis
=====

I. E I N L E I T U N G

=====

Unter der peripheren obliterierenden Angiopathie versteht man eine Einengung oder den vollständigen Verschluss mittelgrosser und grosser Arterien, die der Blutversorgung der Extremitäten dienen. Während ein akuter Verschluss des arteriellen Gefässes durch einen von proximal eingeschwemmten Embolus oder einen in situ entstandenen Thrombus verursacht wird, ist eine chronische Verengung des arteriellen Gefässbettes die Folge arteriosklerotischer Vorgänge (29). Die Schmerzsymptomatik der Erkrankung wird durch eine Ischämie der zu versorgenden Gewebe verursacht. Akute arterielle Gefässverschlüsse sind häufig die Folge chronisch-degenerativer oder entzündlicher Prozesse.

Als Risikofaktoren, die die Entwicklung einer peripheren obliterierenden Angiopathie begünstigen, sind zu ca. 70 % Nikotinabusus, ca. 43 % manifeste Hypertonie, ca 35 % Diabetes mellitus, ca. 30 % Hypercholesterinämie sowie andere Fettstoffwechselstörungen beteiligt (31). Die Risikofaktoren sind vor allem in Kombination von entscheidender pathogenetischer Bedeutung. Die periphere obliterierende Angiopathie stellt den Hauptanteil aller obstruierenden arteriellen Erkrankungen bei Patienten mit ei-

nem Alter von mehr als 30 Jahren dar. Die Erkrankung manifestiert sich vor allem an den unteren Extremitäten. Der überwiegende Anteil arterieller Obliterationen tritt im Bereich der Arteria femoralis superficialis (bis zu ca. 90 %) auf. Am nächsthäufigsten sind Manifestationen an der Aorta abdominalis und der Arteria poplitea. Die Krankheit wird ca. 9 x häufiger bei Männern als bei Frauen vor der Menopause beobachtet (7). Neuere Untersuchungen der Altersverteilung der peripheren obliterierenden Angiopathie zeigen eine Häufigkeit von ca. 2 % bei 35 - 44jährigen und von ca. 6 % bei 45 - 54jährigen Männern (17).

Leitsymptom der peripheren arteriellen obliterierenden Angiopathie ist die Claudicatio intermittens. Es handelt sich hierbei um einen Ischämieschmerz, der mit der Unterbrechung der Muskeltätigkeit nachlässt (29). Die Schmerzsensation wird durch das Anfallen von Stoffwechselprodukten während der Muskulararbeit erklärt. Zeichen eines fortgeschrittenen Prozesses ist der Ruheschmerz mit Zunahme der Schmerzintensität bei Horizontal- und Hochlagerung der betroffenen Extremität. Weitere Symptome der peripheren obliterierenden Angiopathie sind Paraesthesien, Schwere-, Müdigkeits-, Druck- und Kältegefühl sowie trophische Störungen. Als schwerste Form einer trophischen Störung

tritt die Nekrose auf. Initial werden kleine, stark schmerzhaft Hautnekrosen mit akraler Lokalisation und an Druckstellen (zum Beispiel an der Ferse) beobachtet, die im weiteren Verlauf in trockene, scharf begrenzte und zur Mumifizierung neigende nekrotische Veränderungen oder bei Superinfektion in eine feuchte Gangrän übergehen.

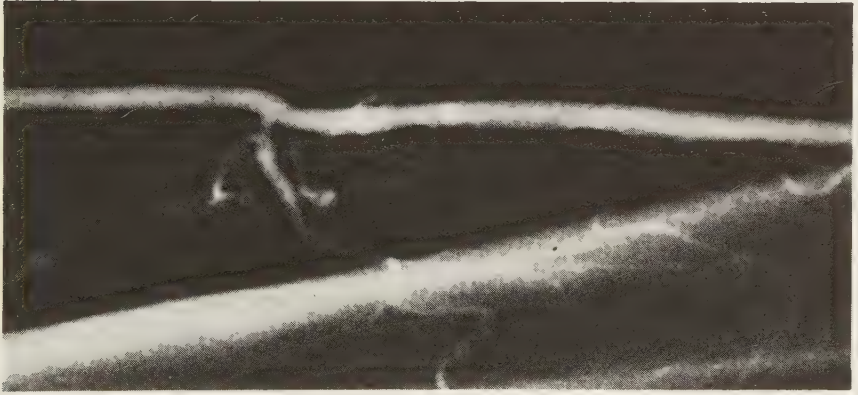
Zur Charakterisierung der Symptomatologie der peripheren obliterierenden Angiopathie hat sich die Stadieneinteilung nach Fontaine(13) bewährt. Sie basiert auf der Beurteilung der zwei charakteristischen Symptome, des Schmerzes und der Nekrose. Pulspalpation und -auskultation dienen der Lokalisation und Bestimmung der Ausdehnung obliterierender Angiopathien. Ein nicht oder abgeschwächt tastbarer Puls an typischen Palpationsstellen (Arteria iliaca externa, Arteria femoralis, Arteria poplitea, Arteria dorsalis pedis, Arteria tibialis posterior) spricht für ein proximal gelegenes Strombahnhindernis, insbesondere bei früher noch nachweisbarem Puls. Es sei in diesem Zusammenhang erwähnt, dass der Puls der Arteria dorsalis pedis bei ca. 10 %, der der Arteria tibialis posterior bei ca. 2 % und beide Pulse gemeinsam bei ca. 0,5 % der Bevölkerung fehlen(7).

Aus der Auskultation von Strömungsgeräuschen über Abdomen, Leiste, Oberschenkelinnenseite und Kniekehle lassen sich je nach Geräuschcharakter Hinweise auf den Grad der Stenosierung sowie die Lokalisation gewinnen.

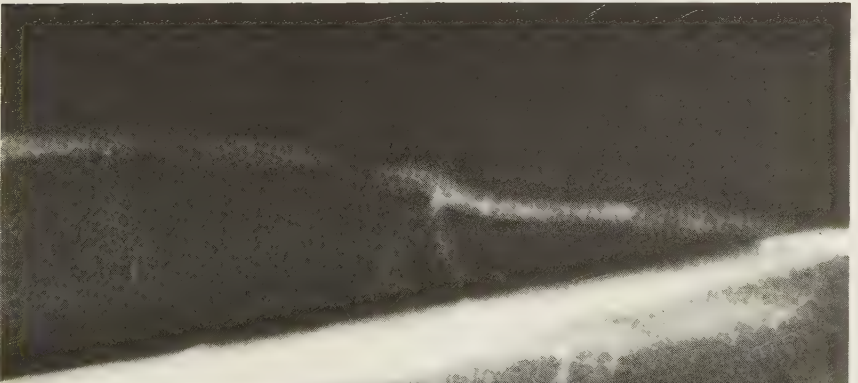
Die strombahnwiederherstellende Therapie der peripheren obliterierenden Angiopathie besteht prinzipiell in konservativen und chirurgischen Maßnahmen. Unter den konservativen Therapiemöglichkeiten werden die fibrinolytische Therapie entweder mit intravenöser Applikation von Streptokinase oder Urokinase oder die lokale Applikation einer der beiden Substanzen kombiniert mit der perkutanen transluminalen Katheterdilatation verwendet (sogenannte lokale Katheterlyse (25,3,8). Das Konzept zur Anwendung der fibrinolytischen Therapie basiert auf der Beobachtung, daß die arteriellen Okklusionen aus Gerinnseln auf einer zum Teil arteriosklerotisch veränderten Gefäßwand bestehen. Der Vorzug der lokalen Lysebehandlung besteht in einer deutlichen Verringerung der applizierten Menge fibrinolytisch wirksamer Substanzen, was das Blutungsrisiko deutlich verkleinert (23).



a



b



1 Stenose im Bereich des mittleren Drittels der rechten A. femoralis superficialis (a) vor
(b) 14 Tage nach und (c) 2 Jahre nach Katheterdilatation und Rezidivprophylaxe mit Asasantin

Im Unterschied zur lokalen Lysetherapie beruht die Durchführung der perkutanen transluminalen Katheterdilatation nach Dotter (10) im Einführen eines Katheters in den Bereich der Okklusion und der nachfolgenden Aufweitung der Verengung durch einen Ballonkatheter ohne Applikation von Fibrinolytika (siehe Abb. 1).

Als eine möglicherweise neue potente Methode könnte sich die Applikation eines Gewebs-Plasminogenaktivators erweisen, einer Substanz, die von Gewebsmakrophagen und Endothelzellen gebildet wird und das fibrinolytische System mittels Aktivierung des fibrinassozierten Plasminogens stimuliert (39).

Unter den chirurgischen Massnahmen zur Wiederherstellung der Strombahn kommen die Thrombendarteriektomie und eine Bypass-Operation zur Anwendung.

Um das Risiko eines Reverschlusses nach durchgeführter perkutaner transluminaler Katheterdilatation zu limitieren, werden Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht. Anhand kontrollierter Studien konnte demonstriert werden, dass die Häufigkeit eines Reverschlusses bis zu zwei Wochen nach Katheterdilatation unter der Gabe von Thrombozytenaggregations-

hemmern geringer war (47). Man hat bislang jedoch nur ungenügende Erfahrungen hinsichtlich der Differenzierung früher und später Effekte beider Substanzen nach Katheterdilatation, was die Notwendigkeit einer näheren Evaluierung ihrer Wirkung hinsichtlich der Reverschlussprophylaxe unterstreicht. In der vorliegenden Studie wurde daher die Reverschlussprophylaxe mit der Kombination Azetylsalizylsäure/Dipyridamol gegenüber Phenprocoumon während der Dauer von zwei Jahren unter Ausschluss der ersten zwei Wochen nach erfolgreicher Katheterdilatation untersucht.

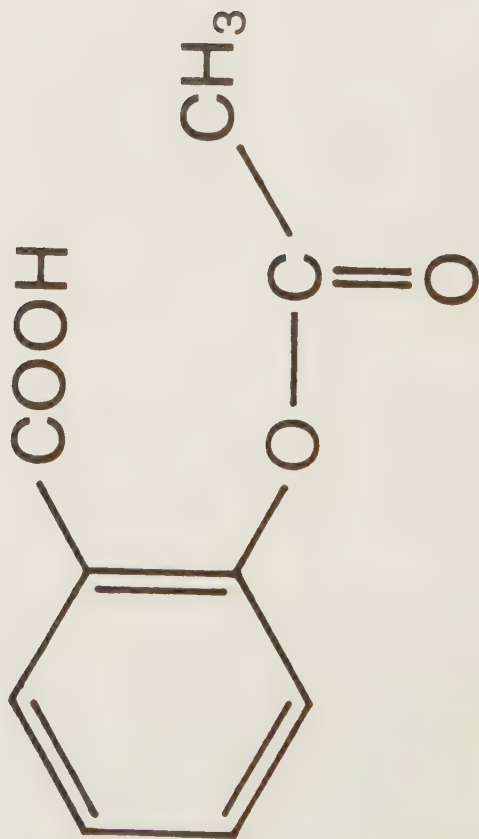


Abb. 2 Azetylsalizylsäure

II. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T =====

1. Pharmakologische Wirkung der verwendeten Medikamente

A. Azetylsalizylsäure (Abb.2)

Die Wirkung der Azetylsalizylsäure auf die Prostaglandin-synthese von Thrombozyten besteht in der Hemmung der Zy-klooxygenase, einem Enzym, das die Umwandlung der Arachi-donsäure in die zyklischen Endoperoxide katalysiert (4, 5). Der Hemmeffekt der Azetylsalizylsäure auf die Zyκλοoxygenase wird durch einen Azetylierungsprozess verur-sacht (41), was die Bildung des Thromboxan A₂, einer Substanz, die die Plättchenaggregation stimuliert, blockiert. Dieser pharmakologische Effekt der Azetylsali-zylsäure an Thrombozyten ist dauerhaft. Zusätzlich zu dem hemmenden Effekt der Azetylsalizylsäure auf Zyκλοoxygena-se-Aktivität in Thrombozyten hemmt die Substanz die Zyκλοoxygenase in Gefäßendothelzellen, wobei letzterer Effekt im Gegensatz zu der Wirkung auf Thrombozyten nur von vor-übergehender Dauer (32) ist. Neben der blockierenden Wir-kung auf die Zyκλοoxygenase hemmt die Azetylsalizylsäure die Synthese des Prostazyklin, eines physiologischen Throm-bozytenaggregationshemmers, der von den Gefäßendothelzel-len gebildet wird (33).

Aufgrund dieser paradoxen Wirkung ist die Anwendung der Azetylsalizylsäure nicht selten umstritten. Trotzdem, und dies scheint ein sowohl von der Dosis als auch von der unterschiedlichen Empfindlichkeit von Gefäßendothelzellen und Thrombozyten abhängiges Phänomen zu sein, überwiegt dosisabhängig der Hemmeffekt auf die Zyklus-oxygenase der Thrombozyten, so daß die Azetylsalizylsäure als ein effektiver Hemmer der Thrombozytenaggregation angesehen werden kann (15) (Abb. 3).

Dipyridamol (Abb. 4)

Der molekulare Wirkungsmechanismus der Substanz Dipyridamol beruht auf ihrer Fähigkeit, die Aktivität der Phosphodiesterase, eines Enzyms, das dem Abbau akkumulierter zytoplasmatischer Konzentrationen von cAMP dient, zu hemmen (34,22,35,28,19,9). Zudem bewirkt Dipyridamol eine Zunahme der antiaggregatorischen Wirkung von Prostazyklin (35). Wegen der Eigenschaft von Dipyridamol, den Metabolismus von cAMP zu stimulieren, darf die wesentliche Wirkung der Substanz in einer Modulation cAMP-abhängiger zellulärer Prozesse vermutet werden (6,26,44).

Um eine ideale antithrombotische Wirkung zu erzielen, wurde in zahlreichen klinischen Studien die Kombination von Azetylsalizylsäure und Dipyridamol getestet. Das Konzept

für diese Kombination beruht auf der Kenntnis der Tatsache, dass beide Substanzen den Metabolismus der Thrombozyten auf unterschiedlichen Stufen beeinflussen.

Insbesondere scheint die Kombination beider Substanzen eine Steigerung des Dipyridamol-abhängigen Effekts auf den cAMP-Metabolismus der Thrombozyten zu bewirken (20,16, 40). Die Kombinationstherapie führt zu einer Verlängerung der Thrombozytenüberlebenszeit und einer deutlichen Zunahme der durch Dipyridamol verursachten Stimulation des cAMP-Metabolismus und der nachgeschalteten, hiervon abhängigen zellulären Prozesse, die letztlich eine Hemmung der Thrombozytenaggregation bewirken.

C. Phenprocoumon (Abb. 5)

Die prophylaktische Anwendung von Antikoagulantien bewirkt eine Hemmung der Bildung von Thrombozytenaggregaten durch eine indirekte Beeinflussung des Blutgerinnungssystems. Phenprocoumon ist ein kompetitiver Antagonist der Vitamin-K-Synthese und reduziert hierdurch die Plasmakonzentration einzelner Faktoren des Blutgerinnungssystems (33). So besteht eine direkte Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von Phenprocoumon und der Synthese-

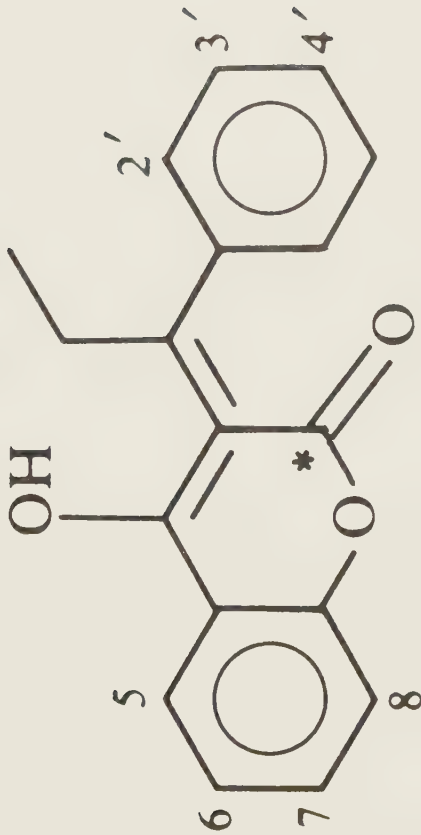


Abb. 5 Phenprocoumon

hemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Obwohl die Leber unter Gabe von oralen Antikoagulantien den Gerinnungsfaktoren immunologisch verwandte Substanzen bildet, ist die Aktivität dieser Faktoren ungleich geringer (30,36,43). Die durch die Phenprocoumon-Therapie induzierte Hemmung der Synthese von Gerinnungsfaktoren betrifft den Faktor IX, der der Aktivierung des intrinsischen Koagulationssystems, den Faktor VII, der der Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems, sowie die Faktoren II und X, die der Aktivierung beider Systeme dienen.

Die Dosierung oraler Antikoagulantien wird individuell anhand der Thromboplastinzeit bestimmt, wobei als therapeutischer Bereich eine Prothrombinaktivität von 15 - 30 % im Vergleich zu Normalwerten unbehandelter Patienten definiert ist (45,46).

2. Klinische Erfahrungen mit thrombozytenfunktions- hemmenden Medikamenten und Antikoagulantien

Ausgehend von dem Befund, dass Azetylsalizylsäure die Thrombozytenaggregation hemmt, wurde die Substanz sowohl tierexperimentell als auch klinisch als Thrombosehemmer getestet. Der Hemmeffekt einer Einzeldosis von 250 mg Azetylsalizylsäure auf die Thrombozytenaggregation dauert ca. 3-5 Tage an und beruht auf der irreversiblen Blockierung der Thromboxan A₂-Bildung bei einem Teil der Thrombozyten. Nachdem bekannt geworden war, dass Azetylsalizylsäure nicht nur die thrombozytäre Zyklooxygenase, sondern ebenfalls die Bildung des antiaggregatorisch wirksamen Prostazyklin in den Gefäßendothelzellen blockiert, wurden zur Vermeidung dieses unerwünschten Effektes auf die Prostazyklinsynthese die verabreichten Dosen von Azetylsalizylsäure reduziert, ohne hierdurch jedoch zu einem einheitlichen Therapieschema zu gelangen.

Klinische Studien über die Wirkung der Azetylsalizylsäure wurden bisher in der Regel in täglichen Dosen von 20 - 30 mg pro kg Körpergewicht durchgeführt. Wenn Azetylsalizylsäure in einer Dosis von weniger als 15 mg pro kg Körpergewicht verabreicht wurde, war die Hemmung der Thrombozytenaggregation während einer 24stündigen Periode nicht mehr kontinuierlich nachweisbar (37). Unter der Voraus-

setzung, dass die Hemmung der Thrombozytenaggregation ausschliesslich verantwortlich für den antithrombotischen Effekt der Azetylsalizylsäure ist, wäre eine wesentlich höhere Azetylsalizylsäure-Dosis für eine in vivo effektive Therapie notwendig als die in vitro zur Hemmung der Thrombozytenaggregation ausreichende Dosis von ca. 1 - 5 mg pro kg Körpergewicht. Aufgrund dieser Diskrepanz zwischen relativ hohen effektiven Konzentrationen in vivo und den relativ geringen in vitro lässt sich nicht sicher entscheiden, durch welchen Mechanismus die Azetylsalizylsäure letztlich thrombosehemmend wirkt. So ist es nicht auszuschliessen, dass die Wirkung der Azetylsalizylsäure nicht nur auf der Hemmung der Zyklooxygenase-Aktivität, sondern auch auf der Beeinflussung des Metabolismus einzelner Faktoren der Gefässendothelzellen beruht. Eine besondere Bedeutung könnte unabhängig vom Prostaglandin-Stoffwechsel zum Beispiel der Modulation der Aktivität von Leukotrienen zukommen (14).

Ebenso wie Azetylsalizylsäure wirkt Dipyridamol im Tierversuch thrombosehemmend. Eine allgemein gebräuchliche effektive Dosis von Dipyridamol, die in der Regel die Hemmung der Thrombozytenaggregation bewirkt, liegt im Bereich von 3 - 4 mg pro kg Körpergewicht, muss jedoch,

um eine effiziente antiaggregatorische Wirkung zu erzielen, individuell dosiert werden (18). Basierend auf dem Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften thrombozytenaggregationshemmender Substanzen wurden Azetylsalizylsäure und Dipyridamol sowohl einzeln als auch in Kombination hinsichtlich ihrer prophylaktischen Wirkung zur Vermeidung rezidivierender arterieller thromboembolischer Komplikationen untersucht. So bestimmte Harker et al. (21) die Thrombozytenüberlebenszeit bei Patienten mit rezidivierenden arteriellen Thrombosen oder aortofemoralen Prothesen ohne Behandlung und unter der Gabe von Dipyridamol (0,4 g/die), Azetylsalizylsäure (4 g/die) und unter ihrer Kombination. Während Dipyridamol und die Kombination der Substanz mit Azetylsalizylsäure zu einer verlängerten Überlebenszeit führten, wurde diese durch Azetylsalizylsäure in der erwähnten Konzentration allein nicht signifikant beeinflusst. Hynes et al. (27) untersuchte die Wirkung geringer Azetylsalizylsäure-Dosen (0,32 und 0,65 g/die) vor und nach einer Armarterienkatheterisierung zur Durchführung einer Koronarangiographie und fand unter dieser Dosierung keine Abnahme der Inzidenz thromboembolischer Komplikationen im Vergleich zur Placebogruppe. Im Gegensatz hierzu wurde anhand der von Ehresmann et al. (12) durchgeführten multizentrischen prospektiven Doppelblindstudie an 428 gefäß-

TABELLE 1 KLINISCHE STUDIEN MIT THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMERN BEI PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT

AUTOREN	JAH R	MEDIKA- MENTE	DOSIS/ TAG	KRANKHEIT	ENDPUNKT	N	RE-VERSCHLÜSSE KONTROLL- GRUPPE (PLACEBO)	BEHAND- LUNGS- GRUPPE	P
			G						
HYNESS ET AL. 1973		ASS	0,32	THROMBEN IN DER A.BRACHIALIS NACH KORONARANGIOGRAPHIE	THROMBOSEINZIDENZ REDUZierter PULS	150	12 VON 66	20 VON 84	N. S.
EHRESMANN ET AL.	1977	ASS	1,5	PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLÜSSE NACH GEFÄSSCHIRURGIE	HÄUFIGKEIT POST- OPERATIVER VERSCHLÜSSE	428	22%	11,2%	0,05
ZEKERT ET AL. 1975		ASS	1,5	PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLÜSSE NACH GEFÄSSCHIRURGIE	HÄUFIGKEIT POST- OPERATIVER RE- VERSCHLÜSSE SCHLECHTE AUSFLUSS- BAHN	300	8%	2%	0,05
HESS UND KEIL KURI	1975	ASS	1,5	PERIPHERE GEFÄSS- VERSCHLÜSSE	NEUE VERSCHLÜSSE	258	17=13,7%	8=6%	<0,005
BOLLINGER ET AL.	1981	ASS	1,5	THROMBENDARTERI- EKTOMIE VENENBYPASS	KUMULATIVE DURCHGÄNGIGKEITSRATE	180	42%*	20%	<0,02
					KUMULATIVE DURCHGÄNGIGKEITSRATE	90	17%*	32%	N. S.

ASS = ASASANTIN

* KONTROLLGRUPPE = PHENPROCOUMON

operierten Patienten bestätigt, dass die Azetylsalizylsäuregruppe (unter der Dosis von 1,5 g/die) gegenüber der Kontrollgruppe eine deutlich verminderte Reverschlussrate aufwies. Diese Ergebnisse konnten durch weitere Studien von Hess (25) und Zekert (48) bestätigt werden (Tabelle 1)

Die Anwendung von Antikoagulantien bei arterieller Verschlusskrankheit dient ebenso wie die von Thrombozytenaggregationshemmern der Begrenzung der Progression eines meist generalisierten Gefässleidens. Tendenziell ist ein gewisser Rückgang der Verwendung oraler Antikoagulantien zur Therapie obliterierender Angiopathien während der letzten 30 Jahren zu verzeichnen (1).

Entscheidend für diese Tendenz scheinen neuere Einsichten in die Pathogenese der arteriellen obliterierenden Angiopathie zu sein. So hat sich inzwischen eine allgemein akzeptierte Lehrmeinung gebildet, nach der im Gegensatz zur Phlebothrombose wandständigen Abscheidungsthromben eine tragende Rolle im Rahmen der Pathogenese degenerativer und entzündlicher Arteriopathien zukommt (1). Durch eine von Bollinger et al. (3) durchgeführte prospektive Studie an gefäßoperierten Patienten, die über zwei Jahre entweder mit Phenprocoumon, Azetylsalizylsäure oder mit einer Kombination von Azetylsalizylsäure und Dipyridamol behandelt wurden, konnte demonstriert werden, dass

bei Patienten nach Thrombendarteriektomie und Venen-Bypass die Reverschlüsse unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern in den ersten drei Monaten signifikant seltener als unter einer Therapie mit Phenprocoumon auftraten. Die in den ersten drei Monaten überlegene Wirkung der Thrombozytenaggregationshemmer liess sich jedoch nach zwei Jahren nicht mehr nachweisen. Die Daten der Studie der Zürcher Arbeitsgruppe haben zudem gezeigt, dass Reverschlüsse nach Thrombendarteriektomie unter der Reverschlussprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern vor allem während der ersten drei Monate gegenüber einer Antikoagulation seltener auftraten, dass im Gegensatz hierzu bei Patienten nach Venen-Bypass durch die Gabe von Antikoagulantien eine effektivere Reverschlussprophylaxe beobachtet wurde als unter einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern.

III. M E T H O D I K

=====

A. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 57 Patienten (50 männlich und 7 weiblich) nach erfolgreicher perkutaner transluminaler Katheterdilataion (18) im Bereich der Arteria femoralis und Arteria poplitea im Alter von 43 - 72 Jahren untersucht. Die Diagnose einer obliterierenden Angiopathie war anhand der Anamnese und klinischer Kriterien gestellt sowie mittels Serienangiographie verifiziert und der Erfolg zwei Wochen nach Revaskularisation kontrolliert worden.

Von dieser Studie ausgeschlossen wurden aufgrund objektivierter Befunde alle Patienten mit schweren Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, Tumoren, Lungeninsuffizienz, therapierefraktärer Hypertonie, Hyperthyreose und rezidivierenden Magen- und Duodenalulcera sowie mit anderen Erkrankungen, die eine Kontraindikation gegen eine Antikoagulantien- und Thrombozytenaggregationshemmermedikation darstellen oder die eine 2-Jahres-Prognose gefährdeten. Die Zuordnung der Patienten in die beiden Behandlungsgruppen wurde randomisiert.

Die Kompensationsstadien nach Fontaine der beiden Kollektive nach Katheterdilataion waren vergleichbar (19 Pa-

tienten im Stadium I und 10 im Stadium II in der Asasantin-Gruppe gegenüber 20 Patienten mit dem Stadium I und 8 im Stadium II in der Phenprocoumon-Gruppe).

Die Indikation zur Katheterdilatation war in der Asasantin-Gruppe mit 21 Stenosen und 8 Verschlüssen (durchschnittliche Verschlusslänge 3,5 cm) und mit 19 Stenosen und 9 Verschlüssen (durchschnittliche Verschlusslänge 3,17 cm) in der Phenprocoumon-Gruppe gegeben.

B. Therapieschema

Alle Patienten erhielten, beginnend einen Tag vor Katheterdilatation bis zum 14. Tag danach, die gleiche Medikation von 3 x 1 Kapsel Asasantin (3 x 330 mg Azetylsalizylsäure und 3 x 75 mg Dipyridamol) per os.

Beginnend am 14. Tag nach Katheterdilatation erhielten 29 Patienten (27 männlich, 2 weiblich) im Alter von 43 - 72 Jahren (mittleres Alter 59,2 Jahre) 3 x 1 Kapsel Asasantin und 28 Patienten (23 männlich, 5 weiblich) im Alter von 45 - 72 Jahren (mittleres Alter 59,5 Jahre) Phenprocoumon, das basierend auf dem therapeutischen Bereich, das heisst der Thromboplastinzeit von 15 - 30 %, individuell dosiert wurde.

C. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren waren wie folgt verteilt:

Nikotinabusus zu 100 % in der Asasantin-Gruppe und zu

92,8 % in der Phenprocoumon-Gruppe

Hyperlipidämie zu 20,7 % in der Asasantin-Gruppe und zu

32,1 % in der Phenprocoumon-Gruppe

Hypertonie zu 27,6 % in der Asasantin-Gruppe und zu

17,8 % in der Phenprocoumon-Gruppe sowie

Diabetes mellitus zu 20,7 % in der Asasantin-Gruppe und

zu 17,8 % in der Phenprocoumon-Gruppe.

D. Laboruntersuchungen

Folgende Laborparameter wurden routinemässig erfasst:

BKS, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Blutzucker, Plättchenaggregationstest, Fibrinogen (Häkchenmethode nach Clauss), Thromboplastinzeit (Calcium Thromboplastin Roche), Bilirubin, SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT Harnsäure, Cholesterin, Triglyceride, Harnstoff-N, Kreatinin, Serum, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Gesamteiweiss, Albumin, Eisen, Chlorid, Urinstatus und -sediment.

E. Verlaufsparemeter der Studie

Die Studie war für jeden Patienten auf zwei Jahre festge-

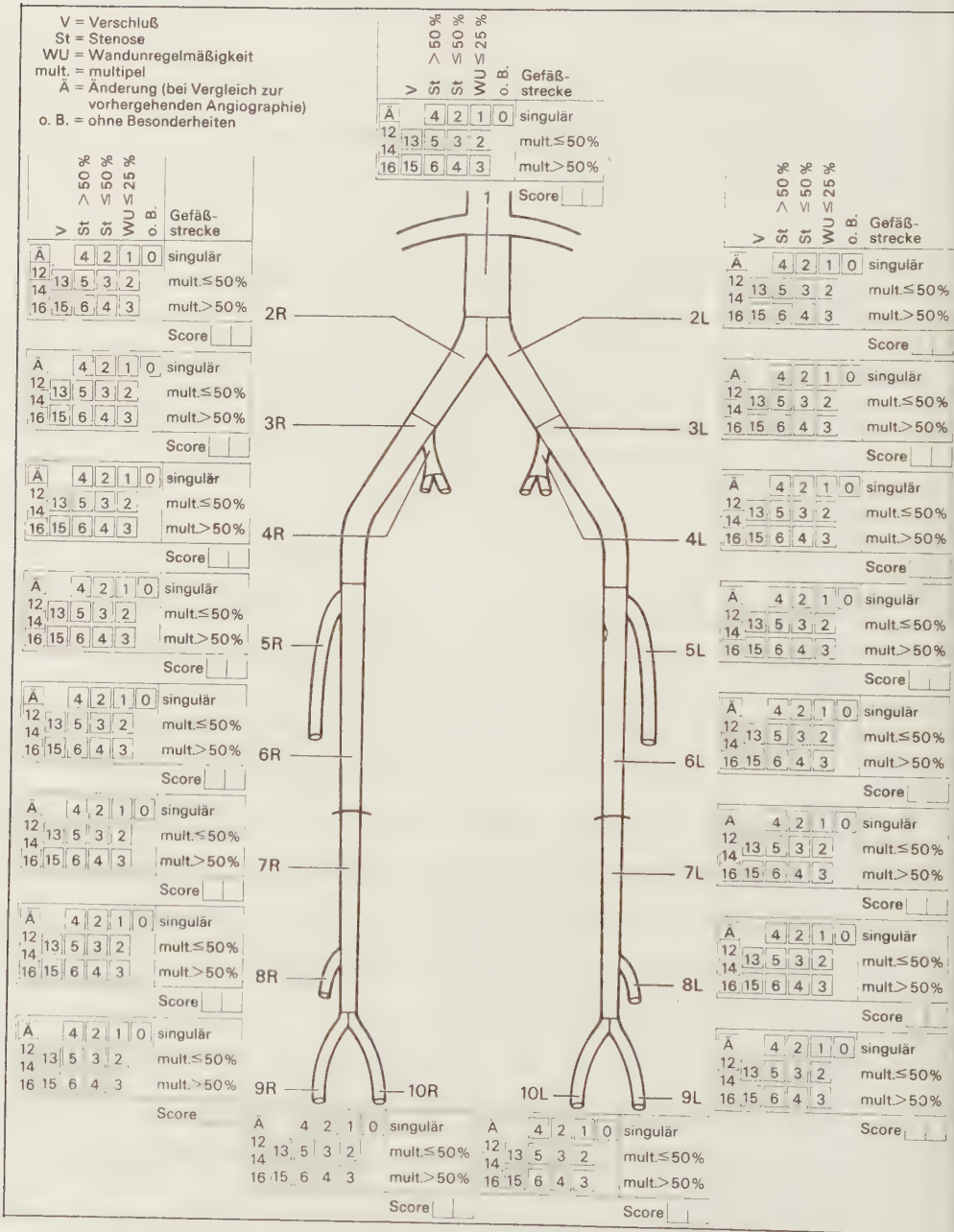


Abb.6 Score-System nach Bollinger et al (48)

legt, der zu Beginn durch Angiographie objektivierte Gefäßbefund wurde jeweils zum Ende der Studienperiode sowie bei Verdacht auf vorzeitige Restenose oder -obliteration angiographisch kontrolliert.

Zur Beurteilung der Angiogramme diente das Score-System nach Bollinger (2), (siehe Abbildung 6). Die Befundung wurde ohne Kenntnis der Medikamentengruppenzugehörigkeit durchgeführt.

In jeweils vierteljährlichen Abständen erfolgten Kontrolluntersuchungen zur Verlaufsbeurteilung des Gefäßstatus, Kontrolle der Risikofaktoren, Aufdeckung interkurrenter Erkrankungen, Erfassung möglicher pharmakologischer Nebenwirkungen. Die Langzeitbeobachtung des rekanalisierten Gefäßabschnittes erfolgte anhand klinischer Kriterien und mittels Dopplerdruckbestimmung sowie nach dem Score-System nach Bollinger et al (2) .

TABELLE 2

HÄUFIGKEIT VON REVERSCHLÜSSEN UNTER MEDIMENTÖSER THERAPIE MIT
ASASANTIN UND PHENPROCOUMON WÄHREND ZWEIJÄHRIGER REZIDIV-PROPHYLAXE

MEDIKAMENTE	REVERSCHLÜSSE						PAT. N
	IM 1. JAHR (N)	(%)	IM 2. JAHR (N)	(%)	INSGESAMT (N)	(%)	
ASASANTIN	1	4,6	3	13,6	4	18,2	22
PHENPROCOUMON	2	8,0	1	8,3	4	16,7	24

IV. E R G E B N I S S E

=====

Von den zu Beginn der Studie berücksichtigten 57 Patienten schieden insgesamt 8 wegen fehlender Compliance (n = 3), medikamentöser Nebenwirkungen wie Magenschmerzen und Magenblutung (n = 2) und sonstiger Sekundärerkrankungen (n = 3) während des ersten Jahres und im Verlauf des zweiten Jahres weitere drei Patienten wegen mangelnder Compliance aus. Hierdurch wurde das Kollektiv der Studienpatienten der Asasantin-Gruppe auf 22 Patienten und das der Phenprocoumon-Gruppe auf 24 Patienten reduziert. Die Kriterien Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Risikofaktoren des resultierenden Kollektivs wurden durch das Ausscheiden dieser Patienten nicht signifikant beeinflusst.

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit von Reverschlüssen und Restenosen im ersten und zweiten Jahr nach perkutaner transluminaler Katheterdilatation für beide Studiengruppen.

Während in der Asasantin-Gruppe eine Reokklusion im ersten Jahr innerhalb des Kollektivs von 24 Patienten beobachtet wurde, ereigneten sich drei weitere Reverschlüsse in dieser Gruppe im zweiten Jahr. Demgegenüber traten unter den 25 mit Phenprocoumon behandelten Patienten im ersten und zweiten Jahr je zwei Reverschlüsse auf. Die

TABELLE 3

REVERSCHLÜSSE UNTER REZIDIV-PROPHYLAXE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

ALTER (JAHRE)	REVERSCHLUSS-PROPHYLAXE MIT				
	ASASANTIN			PHENPROCOUMON	
	PAT. N	PAT. (N)	REVERSCHLÜSSE N	PAT. (N)	REVERSCHLÜSSE (N)
BIS 54	11	7	1	4	1
55 - 64	25	11	3	14	2
ÜBER 65	21	11	-	10	1

ABB. 7

KUMULATIVE DURCHGANGIGKEITSRATE UNTER ASASANTIN UND PHENPROCOUMON

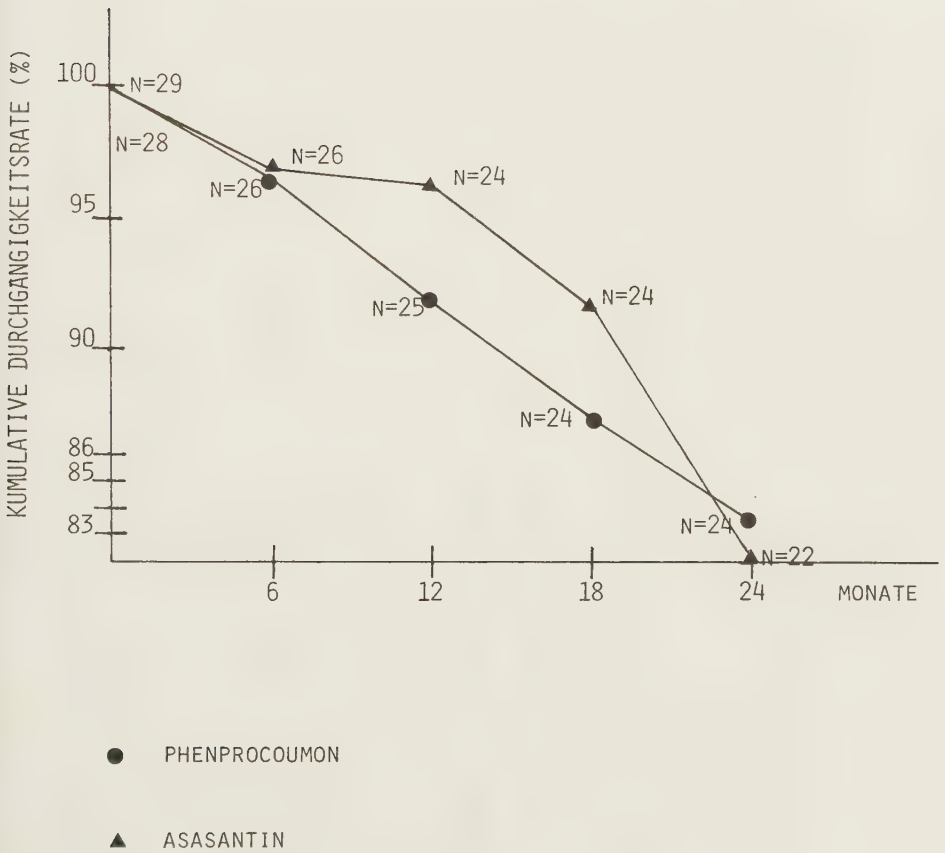


TABELLE 4

KORRELATION DER KUMULATIVEN DURCHGÄNGIGKEITSRATE (%) NACH REKANALISATION UNTER REZIDIV-
PROPHYLAXE MIT DEM ALTER

ALTERSGRUPPE	6 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	12 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	18 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	24 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON
BIS 54 JAHRE ASASANTIN N = 7 PHENPROCOUMON N = 4	83,3 N=6 75,0 N=4	83,3 N=6 75,0 N=4	83,3 N=6 66,7 N=3	83,3 N=6 66,7 N=3
55 BIS 64 JAHRE ASASANTIN N = 11 PHENPROCOUMON N = 14	100,0 N=11 100,0 N=12	100,0 N=10 90,9 N=11	90,0 N=10 90,9 N=11	62,5 N=8 81,8 N=11
ÜBER 65 JAHRE ASASANTIN N = 11 PHENPROCOUMON N = 10	100,0 N=9 100,0 N=10	100,0 N=8 100,0 N=10	100,0 N=8 90,0 N=10	100,0 N=8 90,0 N=10

Altersverteilung der Reverschlüsse unter Rezidivprophylaxe ist in Tabelle 3 dargestellt.

Die Bestimmung der kumulativen Durchgängigkeitsrate in beiden Behandlungskollektiven wurde in Abhängigkeit von Alter, Kompensationsstadium, Erkrankungsdauer sowie möglicher beeinflussender Faktoren analysiert. Wie in Abbildung 7 illustriert, betrug die kumulative Durchgängigkeitsrate nach erfolgter Rekanalisation in der mit Asasantin therapierten Gruppe nach Ablauf der ersten 12 Monate 95,8 %, nach Ablauf von 24 Monaten 81,8 %. Im Vergleich hierzu demonstrierte die mit Phenprocoumon behandelte Gruppe nach 12 Monaten eine kumulative Durchgängigkeitsrate von 92,0 % und nach 24 Monaten von 83,3 %.

Die Korrelation zwischen Alter und kumulativer Durchgängigkeitsrate nach erfolgter Rekanalisation ergab nach Zuordnung der Patienten zu drei Altersgruppen mit Asasantin behandelte Patienten (im Alter bis zu 54 Jahren $n = 7$, im Alter zwischen 55 und 64 Jahren $n = 11$ und älter als 65 Jahre $n = 11$) im Vergleich zu der Phenprocoumon-Gruppe (Patienten bis 54 Jahre $n = 4$, zwischen 54 und 64 Jahren $n = 14$ und älter als 65 Jahre $n = 10$) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines Reverschlusses für die gesamte Untersuchungs-

TABELLE 5

DIE KUMULATIVE DURCHGÄNGIGKEITSRATE (%) IN ABHÄNGIGKEIT VOM KOMPENSATIONSSTADIUM NACH
ERFOLGTER REKANALISATION WÄHREND 2 JAHREN

KOMPENSATIONS- STADIUM	6 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	12 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	18 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	24 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON
I	100,0 N=17	93,8 N=16	93,8 N=16	85,7 N=14
	100,0 N=20	95,0 N=20	94,7 N=19	89,5 N=19
II	88,9 N=9	87,5 N=8	75,0 N=8	62,5 N=8
	85,7 N=7	83,3 N=6	66,7 N=6	66,7 N=6

TABELLE 6

KUMULATIVE DURCHGÄNGIGKEITSRATE (%) IN ABHÄNGIGKEIT VON PRIMÄRER OBLITERATION ODER STENOSE
ALS INDIKATION DER KATHETERDILATATION WÄHREND 2 JAHREN

INDIKATION	6 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	12 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	18 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON	24 MONATE ASASANTIN PHENPROCOUMON
PRIMÄRE OBLITERATION	100,0 N=21	100,0 N=21	100,0 N=21	95,2 N=21
	100,0 N=9	100,0 N=8	100,0 N=8	85,7 N=7
PRIMÄRE STENOSE	92,8 N=14	91,7 N=12	83,3 N=12	72,7 N=11
	94,7 N=19	83,5 N=19	83,3 N=18	83,3 N=18

periode (siehe Tabelle 4).

Die Bestimmung der Durchgängigkeitsrate der beiden Patientenkollektive in Abhängigkeit von Geschlecht ergab keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Tabelle 5 demonstriert die kumulative Durchgängigkeitsrate während des Beobachtungsintervalls unter Berücksichtigung der Kompensationsstadien. Die Analyse der Kompensationsstadien während zweier Jahre nach erfolgter Rekanalisation in beiden Medikamentengruppen zeigte eine Durchgängigkeitsrate von 85,7 % im Stadium I und 62,5 % im Stadium II für die Asasantin-Gruppe und 89,5 % im Stadium I sowie 66,7 % im Stadium II der Phenprocoumon-Gruppe.

Zur Beantwortung der Frage, ob Unterschiede in der Kumulativdurchgängigkeitsrate nach entweder Primärverschluss oder primärer Stenose unter der Therapie mit Asasantin oder Phenprocoumon bestehen, wurde diese für beide Patientenkollektive analysiert. Wie in Tabelle 6 dargestellt, betrug die kumulative Durchgängigkeitsrate in der Asasantin-Gruppe mit Primärverschlüssen nach zwei Jahren 95,2% und mit primären Stenosen 72,7 %. Im Vergleich hierzu lag die Häufigkeit der Durchgängig-

TABELLE 7

% KUMULATIVE DURCHGÄNGIGKEITSRATE NACH REKANALISATION UNTER ZWEIJÄHRIGER MEDIKAMENTÖSER
REZIDIV-PROPHYLAXE ALS FUNKTION DER ERKRANKUNGSDAUER

ERKRANKUNGS- DAUER	6 MONATE		12 MONATE		18 MONATE		24 MONATE	
	ASASANTIN PHENPROCOUMON		ASASANTIN PHENPROCOUMON		ASASANTIN PHENPROCOUMON		ASASANTIN PHENPROCOUMON	
BIS 0,5 JAHRE	100,0 N=7	100,0 N=9	100,0 N=6	100,0 N=8	100,0 N=6	100,0 N=8	100,0 N=5	87,5 N=8
BIS 2 JAHRE	93,3 N=15	87,5 N=8	93,3 N=15	87,5 N=8	86,7 N=15	85,7 N=7	78,6 N=14	85,7 N=7
ÜBER 2 JAHRE	100,0 N=4	100,0 N=8	100,0 N=3	87,5 N=8	100,0 N=3	87,5 N=8	66,7 N=3	87,5 N=8

keitsrate in der Phenprocoumon-Gruppe mit primären Verschlüssen bei 85,7 % und mit primären Stenosen bei 83,3 %.

Tabelle 7 zeigt die kumulative Durchgängigkeitsrate nach Rekanalisation unter Rezidivprophylaxe als Funktion der Dauer der symptomatischen obliterierenden Angiopathie. Wie hier dargestellt, betrug die kumulative Durchgängigkeitsrate nach 2jähriger medikamentöser Rezidivprophylaxe in der Asasantin-Gruppe bei einer Erkrankungsdauer unter 6 Monaten 100 %, bis zu zwei Jahren 78,6 % und über zwei Jahren 66,7 %. Im Gegensatz hierzu wirkte sich in der Phenprocoumon-Gruppe die Erkrankungsdauer nicht auf die kumulative Durchgängigkeitsrate aus.

Um die Beziehung zwischen der kumulativen Durchgängigkeitsrate und den während der Erstuntersuchung gemessenen Dopplerdrücken zu evaluieren, wurden die mittels Angiographie ermittelten Daten mit der initialen Dopplerdruckdifferenz (das heisst höchster Dopplerdruck der Arteria radialis minus Mittelwert aus Dopplerdruck der Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior) korreliert. Wie in Tabelle 8 dargestellt, betrug die kumulative Durchgängigkeitsrate in der Asasantin-Gruppe nach zwei Jahren bei einer anfänglichen Dopplerdruckdifferenz unter 20 mm Hg 85,7 % (n = 14) und einer Dopplerdruckdifferenz von mehr

TABELLE 9

BEZIEHUNG ZWISCHEN ANSTIEG DER DOPPELDRUCKDIFFERENZ UND DURCHGÄNGIGKEITSRATE WÄHREND 2 JAHREN NACH REKANALISATION UNTER REZIDIVPROPHYLAXE

DOPPLERDRUCK- DIFFERENZANSTIEG	DURCHGÄNGKEITSRATE(%)	
	NACH 1 JAHR	NACH 2 JAHREN
ÜBER 20 MMHG	66,7 N=6	16,7 N=6
UNTER 20 MMHG	97,6 N=41	91,7 N=36

als 20 mm Hg 57,1 % (n = 7). Im Vergleich hierzu belief sich die kumulative Durchgängigkeitsrate in der Phenprocoumon-Gruppe nach zwei Jahren bei Patienten mit einer anfänglichen Dopplerdruckdifferenz unter 20 mm Hg 86,7 % (n = 15) und bei Patienten mit einer Druckdifferenz über 20 mm Hg 75,0 % (n = 8).

Der Verlauf der Dopplerdrücke bei Patienten unter Rezidivprophylaxe nach Katheterdilatation über eine Beobachtungsperiode von zwei Jahren ergab, dass bei Anstieg der Dopplerdruckdifferenz um mehr als 20 mm Hg gegenüber der initialen Druckdifferenz die Durchgängigkeitsrate innerhalb des Gesamtkollektivs nach 12 Monaten bei 66,7 % und nach 24 Monaten bei 16,7 % lag (siehe Tabelle 9). Im Gegensatz hierzu betrug die Durchgängigkeitsrate bei Patienten mit einem geringeren Anstieg nach 12 Monaten 97,6 % und nach 24 Monaten 91,7 %. Auf eine Zuordnung auf die beiden Behandlungskollektive wurde wegen der geringen Anzahl der verbliebenen Patienten mit einer Druckdifferenz über 20 mm Hg verzichtet.

Unter den Risikofaktoren des untersuchten Patientenkollektivs mit peripherer obliterierender Angiopathie dominierte der Nikotinabusus (96,5 %) vor der Hypercholesterinämie (26,3 %), der manifesten Hypertonie (22,5 %), der

TABELLE 10

RISIKOFAKTOREN VON PATIENTEN MIT OBLITERIERENDER
ANGIOPATHIE UNTER REVERSCHLUSS-PROPHYLAXE

RISIKOFAKTOREN	ASASANTIN (N)	(%)	PHENPROCOUMON (N)	(%)
I. ORDNUNG				
NIKOTINABUSUS	29	100	26	92,8
HYPERCHOLESTERINAME (> 260MG/100ML)	6	20,1	9	32,1
MANIFESTE HYPERTONIE	8	27,6	5	17,8
II. ORDNUNG				
ADIPOSITAS (AB + 25% N.BROCCA)	6	20,1	6	21,4
DIABETES MELLITUS	6	20,1	5	17,8

TABELLE 11

HÄUFIGKEIT (%) DER KOMPENSATIONSSTADIEN NACH REKANALISATION UNTER
REZIDIVPROPHYLAXE IM VERLAUF VON 2 JAHREN

KOMPENSATIONS- STADIUM	ASASANTIN			PHENPROCOUMON		
	BEGINN	1 JAHR	2 JAHRE	BEGINN	1 JAHR	2 JAHRE
I	65,5 N=19	44,8 N=13	41,4 N=12	71,4 N=20	67,8 N=19	67,8 N=19
II	34,5 N=10	34,5 N=10	31,0 N=9	28,6 N=8	25,0 N=7	14,3 N=4

Adipositas (21,0 %) und dem Diabetes mellitus (19,3 %). Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit dieser Symptome bzw. Erkrankungen innerhalb der beiden Behandlungsgruppen.

Die Häufigkeitsverteilung der Kompensationsstadien nach Katheterdilatation unter Rezidivprophylaxe im Verlauf von zwei Jahren ist in Tabelle 11 dargestellt.

In der mit Asasantin behandelten Gruppe waren die Patienten 14 Tage nach durchgeführter Katheterdilatation in 65 %, nach einem Jahr in 44,8 % und nach zwei Jahren in 41,4 % im Stadium I. Bei den mit Phenprocoumon behandelten Patienten betrug der Anteil der Patienten im Stadium I zu Beginn 71,4 %, nach einem Jahr 67,8 % und nach zwei Jahren 67,8 %.

Die Gefäßveränderungen des untersuchten Patientenkollektivs wurden nach dem Score-System nach Bollinger (2) semiquantitativ beurteilt. Hierbei werden Verschlüsse (Kurz- und Langstreckenverschluss) und Stenosen (singulär, multipel; bis 25 %-, 25 - 50 %- und über 50 %ige Verkleinerungen des Gefäßsquerschnittes; weniger oder mehr als 50 % der Gefäßstrecken) bewertet. Tab. 12.

TABELLE 12

DURCHSCHNITTLICHER SCORE VON GEFÄSSABSCHNITTEN ZWEI WOCHEN NACH
KATHETERDILATATION UNTER AUSSCHLUSS DER UNTERSCHENKELARTERIEN

GEFÄSSABSCHNITT	A S A S A N T I N		PHENPROCOUMON	
	DURCHSCHNIT. SCORE	SCORE VON BIS	DURCHSCHNIT. SCORE	SCORE VON BIS
BEHANDELTETER FEMORO- POPLITEALER BEREICH	4,46	(1-12)	3,85	(1-17)
AA. FEMORALES COMM.	0,82	(0-4)	0,2	(0-4)
AA. PROFUNDAE FEMORIS	1,78	(0-15)	1,85	(0-15)
AA. FEMORALES SUPERFICIALES	8,32	(0-31)	5,88	(1-19)
AA. POPLITEAE	3,32	(0-15)	1,56	(0-17)
GESAMTSCORE BEIDER UNTEREN EXTREMITÄTEN (AUSSER UNTERSCHENKELARTERIEN)	14,25	(2-38)	9,37	(1-22)

TABELLE 13

DURCHSCHNITTliche SCORE-DIFFERENZ (END-SCORE MINUS ANFANGS-SCORE)
NACH REKANALISATION UNTER ZWEIJÄHRIGER REZIDIVPROPHYLAXE

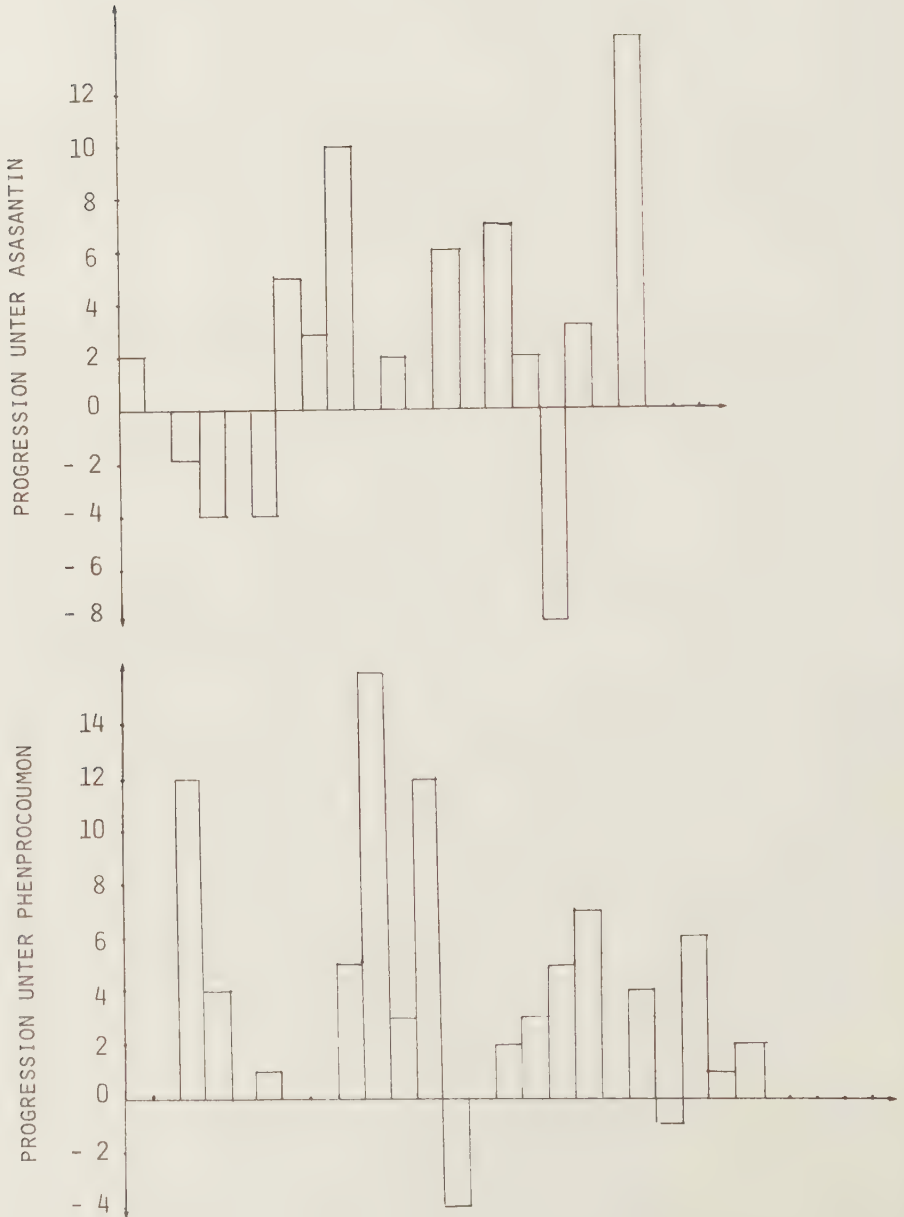
DURCHSCHNITTliche SCORE-DIFFERENZ	ASASANTIN	PHENPROCOUMON
	N = 22	N = 24
FÜR DEN BEHANDELTEN GEFÄSSABSCHNITT	1,37 P=<0.05	2,85 P=<0.05
GESAMT-SCORE FÜR BEIDE UNTERE EXTREMITÄTEN (AUSSCHLIESSLICH UNTERSCHENKELARTERIEN)	1,32 P=<0.05	3,50 P=<0.05

zeigt den durchschnittlichen Score des mittels Katheterdilatation behandelten Gefäßabschnittes und der einzelnen Gefäßsegmenten (Arteriae femorales, Arteriae profundae femorales, Arteriae femorales superficiales, Arteriae popliteae jeweils beidseitig) sowie den Gesamtscore unter Ausschluss der nicht durchgehend beurteilbaren Unterschenkelarterien der beiden Behandlungskollektive.

Um den Erfolg der Rezidivprophylaxe beider Behandlungskollektive mittels Score-System zu charakterisieren, wurde die durchschnittliche Score-Differenz (Angiogramm-Score-Mittelwerte bei Studienende minus Score bei Studienbeginn) in beiden Behandlungsgruppen für den behandelten Gefäßabschnitt und für beide untere Extremitäten berechnet. Wie in Tabelle 13 dargestellt, zeigte sich sowohl für den behandelten Gefäßabschnitt als auch für beide unteren Extremitäten unter der Gabe von Asasantin eine deutlich geringere Differenz als unter Phenprocoumon. Die Differenz des Summenscore zum Ende minus der zu Beginn der Studie gescorten Werte ist für die untersuchten Patienten in Abbildung 8 dargestellt, die die durch Asasantin induzierte überlegene prophylaktische Wirkung gegenüber Phenprocoumon verdeutlicht.

ABB.8

INDIVIDUELLE SUMMENSORE-DIFFERENZ (END-SCORE MINUS ANFANGS-SCORE) DER MIT KATHETERDILATATION BEHANDELTEN PATIENTEN UNTER REZIDIVPROPHYLAXE



V. D I S K U S S I O N

=====

Die vorliegende Studie dient der Evaluierung der medikamentösen Reverschlussprophylaxe nach Katheterdilatation bei obliterierender Angiopathie. Im Vordergrund steht hierbei der Nachweis der pharmakologischen Wirkung von Asasantin gegenüber Phenprocoumon über eine Verlaufsduer von zwei Jahren nach erfolgreicher Rekanalisation, wobei die ersten zwei Wochen nach Wiederherstellung der Strombahn absichtlich ausgeklammert wurden.

Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigte die mit Asasantin behandelte Patientengruppe während des ersten Jahres eine nur halb so grosse Häufigkeit von Reverschlüssen. Dieser Unterschied war jedoch nach zwei Jahren nicht mehr nachweisbar. Die beobachtete Tendenz zu einer dem Phenprocoumon überlegenen protektiven Wirkung von Asasantin korrespondiert mit den Erfahrungen von Bollinger et al (3) .

Eine Analyse der Häufigkeit von Reverschlüssen und Rezidivprophylaxe in Abhängigkeit vom Alter ergab keinen Hinweis auf ein bevorzugtes Auftreten von Reverschlüssen innerhalb der untersuchten Altersgruppen.

Die kumulative Durchgängigkeitsrate während 24 Monaten in der Asasantin-Gruppe entsprach mit 81,8 % der in der Phenprocoumon-Gruppe beobachteten Durchgängigkeitsrate (83,3 %). Eine vergleichbare Durchgängigkeitsrate der rekanalisierten Gefäßstrecke wurde von Hess (25) berichtet. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass in der prospektiven Studie von Bollinger (3) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der protektiven Wirkungen von Asasantin gegenüber Antikoagulantien nach Thrombendarteriektomie bzw. autologem Venen-Bypass beobachtet wurden.

Obwohl die Reverschlussrate keine Unterschiede in Abhängigkeit von Alter ergab, lässt die Korrelation der kumulativen Durchgängigkeitsrate unter Rezidivprophylaxe mit dem Alter für beide Behandlungsgruppen auf eine günstigere Wirkung der Rezidivprophylaxe mit steigendem Alter schliessen. Wenn auch die Wirkung der Katheterlyse mit einer lokal applizierten, gering dosierten thrombolytischen Therapie peripherer arterieller Obliterationen nicht grundsätzlich verglichen werden kann, so lässt sich doch ein gleicher Effekt in der von Hess (23) durchgeführten Untersuchung nachweisen.

Eine Beobachtung der Kompensationsstadien I und II

(zwei Wochen nach erfolgreicher Rekanalisierung) hinsichtlich ihrer kumulativen Durchgängigkeitsrate über zwei Jahre implizierte, dass Patienten im Kompensationsstadium I generell über eine günstigere Durchgängigkeitsrate verfügen. Im Gegensatz hierzu ist diese bei Patienten im Kompensationsstadium II unabhängig von der Rezidivprophylaxe mit Asasantin oder Phenprocoumon um ca. 20 % geringer.

Eine Berücksichtigung der beiden pathophysiologischen Ereignisse Verschlüsse oder Stenosen, die die Katheterdilatation indizierten, lässt keinerlei Schlüsse auf eine günstigere prophylaktische Wirkung einer Medikamentengruppe zu.

Eine Wertung des Erfolges der Rezidivprophylaxe hinsichtlich der Erkrankungsdauer vor der Katheterdilatation zeigte, dass Asasantin nach Ablauf von zwei Jahren eine bessere protektive Wirkung hatte, wenn die Erkrankungsdauer unter 6 Monaten lag. Diese Wirkung scheint sich zugunsten von Phenprocoumon umzukehren, wenn die Erkrankungsdauer über zwei Jahre zurückreicht. Diese deutlichen Unterschiede waren vor Ablauf der zwei Jahre nicht sichtbar.

Eine Einbeziehung der Ausgangsopplerdruckdifferenz zum Zeitpunkt 14 Tage nach erfolgreicher Katheterdilatation zeigte grundsätzlich eine deutlich verminderte kumulative Durchgängigkeitsrate, wenn die Dopplerdruckdifferenz über 20 mm Hg gelegen hatte. Dieser Befund wurde auch bei Berücksichtigung des aktuellen Anstiegs der Dopplerdruckdifferenz von mehr als 20 mm Hg beobachtet. Im ersten Jahr scheint hierbei Asasantin der prophylaktischen Wirkung des Phenprocoumon überlegen zu sein. Dieser Effekt kehrt sich nach 24 Monaten zugunsten von Phenprocoumon um.

Die in dieser Studie durchgeführte Bestimmung der Risikofaktoren korrespondiert mit der bekannten Inzidenz bei der obliterierenden Angiographie (31).

Die Beurteilung des Gefäßstatus nach Rekanalisation in beiden Behandlungsgruppen anhand des Score-Systems nach Bollinger und die hierauf beruhende Signifikanzberechnung für beide verwendeten Substanzen lässt auf eine effizientere Rezidivprophylaxe unter Asasantin schliessen. Es muss hierbei allerdings berücksichtigt werden, dass bei der Score-Differenzierung sowohl die behandelte Gefäßstrecke als auch die gesamten Gefäß-

abschnitte beider unteren Extremitäten bewertet wurden. Somit scheint, ausgehend vom Score-System, die überlegene Wirkung des Asasantin im Vergleich mit Phenprocoumon nicht nur in einer effektiveren Prophylaxe für den behandelten Gefäßabschnitt zur Vermeidung der Progression einer obliterierenden Angiographie, sondern für das gesamte arterielle Gefäßssystem zu bestehen.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

An 57 Patienten im Alter von 43 - 72 Jahren (50 männlich, 7 weiblich) mit obliterierender Angiopathie wurde die prophylaktische Wirkung von Asasantin (3 x 330 mg Azetylsalizylsäure und 3 x 75 mg Dipryridamol pro die) mit der von Phenprocoumon (in einer dem therapeutischen Bereich entsprechenden Dosierung) nach Katheterdilatation wegen hämodynamisch wirksamer Verschlüsse oder Stenosen im Bereich der Arteria femoralis und Arteria poplitea beginnend 14 Tage nach Katheterdilatation über eine Gesamtdauer von zwei Jahren verglichen.

Nach Ablauf des ersten Jahres war das Auftreten von Reobliterationen und -stenosen unter Asasantin um 50 % geringer als unter Phenprocoumon.

Die kumulative Durchgängigkeitsrate nach zwei Jahren betrug 81,8 % in der Asasantin- und 83,3 % in der Phenprocoumon-Gruppe. Die Korrelation der kumulativen Durchgängigkeitsrate mit dem Alter zeigte unter beiden Behandlungsschemata eine günstigere Wirkung mit steigendem Alter.

Asasantin bewirkte nach zwei Jahren eine bessere protektive Wirkung gegen Reverschlüsse, wenn die Erkrankungsdauer unter 6 Monaten lag. Diese Wirkung scheint sich zugunsten von Phenprocoumon umzukehren, wenn die Erkrankungsdauer über zwei Jahre zurückreicht.

Die Charakterisierung des Gefäßstatus anhand des Score-Systems ergab eine durchschnittliche Score-Differenz für den behandelten Gefäßabschnitt von 1,37 (Asasantin; $p = \leq 0.05$) bzw. 2,85 (Phenprocoumon; $p = \leq 0.05$) und für beide unteren Extremitäten 1,32 (Asasantin; $p = \leq 0.05$) bzw. 3,50 (Phenprocoumon; $p = \leq 0.05$).

Literaturverzeichnis

1. Alexander, K.:
Fibrinolytika und Antikoagulantien.
Therapiewoche 32 (1982), 3779.
2. Bollinger, A., Breddin, K., Hess, H.,
Heystraten, F.M.J., Kollath, J., Kontilla, A.,
Pouliadis, G., Marshall, M., Mey, T., Mietaschk, A.,
Roth F.-J., Schoop, W.:
Semiquantitative Assessments of Lower Limb Athero-
sclerosis from Routine Angiographic Images.
Atherosclerosis 38 (1981), 339.
3. Bollinger, A., Schneider E., Pouliadis, G.,
Brunner, U.:
Thrombozytenfunktionshemmer und Antikoagulantien nach
gefäßrekonstruktiven Eingriffen im femoro-poplitealen
Bereich. Resultate einer prospektiven Studie.
In: Bredding K. (Hrsg.): Thrombose und Atherogenese,
Risikofaktoren bei gefäßchirurgischen Eingriffen,
Beckenthrombose.
Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York (1981),
276.
4. Burch, J.W., Bänziger, N.L., Stanford, N., Majerus, P.W.:
Sensitivity of fatty acid cyclooxygenase from human
aorta to acetylation by aspirin.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75 (1978), 5181.
5. Burch, J.W., Stanford, N., Majerus, P.W.:
Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by
oral aspirin.
J. Clin. Invest. 61 (1978), 314.

6. Cazenave, J.-P., Dejana, E., Kinlough-Rathbone, R.L., Richardson, M., Packham, M.A., Mustard, J.F.:
Prostaglandins I_2 and E_1 reduce rabbit and human platelet adherence without inhibiting serotonin release from adherent platelets.
Thromb. Res. 15 (1979), 273.
7. Coffman, J.D.:
Diseases of the peripheral vessels.
In: Textbook of Medicine, Beeson-Mc Dermott (Hrsg.)
W.B. Saunders Comp., Philadelphia (1975), 1069.
8. Dembski, I.C., Zeitler, E.:
Selective arterial clot lysis with angiography catheter. In: Zeitler E., Grüntzig A, Schoop W., eds. Percutaneous vascular recanalization: technique, application, clinical results.
Berlin: Springer-Verlag (1978), 157.
9. Di Minno, G., de Gaetano, G., Garattini, S.:
Dipyridamole and platelet function (letter to the editor).
Lancet 2 (1978), 1258.
10. Dotter, C.T., Judkins, M.P.:
Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its applications.
Circulation 30 (1964), 654.
11. Dotter, C.T., Rösch, J., Seaman, A.J.:
Selective clot lysis with low-dose streptokinase.
Radiology 111 (1974), 31.
12. Ehresmann, U., Alemany, J., Loew, D.:
Prophylaxe von Rezidivverschlüssen nach Revascularisationseingriffen mit Azetylsalizylsäure.
Med. Welt 28 (1977), 1157.

13. Fontaine, R., Bouissou, A., Batzenschlager, A.,
Rumeau, J.-L., Julian, M.:
La thrombangiose: ses aspects anatomopathologiques.
C.r. premier congres du college francais de pathologie
vasculaire.
Ed. L'expansion scientifique (1967), Paris.
14. Ford-Hutchinson, A.W., Bray, M.A., Doig, M.V.,
Smith, M.J.H.:
Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating
substance.
Nature, 286 (1980), 264.
15. Fuster, V., Chesebro, J.H.:
Antithrombotic therapy: role of platelet-inhibitor-
drugs.
Mayo Clin. proc. 56 (1981), 102, 185, 265.
16. Fuster, V., Chesebro, J.H., Frye, R.L., Elveback, L.R.:
Platelet survival and the development of coronary
artery disease in the young: the effects of cigarette
smoking, strong family history, and medical therapy.
Circulation (in press).
17. Grossmann, W.:
Die akute Therapie des Schlaganfalls.
Pharmakotherapie (1978), 129.
18. Grüntzig, A.:
Die perkutane transluminale Rekanalisation chronischer
Arterienverschlüsse mit einer neuen Dilatationstech-
nik.
Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York (1977).
19. Gryglewski, R.J., Korbut, R., Ocetkiewicz, A.:
De-aggregatory action of prostacyclin in vivo
and its enhancement by theophylline.
Prostaglandins 15 (1978), 637.

20. Harker, L.A.:
In vivo evaluation of antithrombotic therapy in man.
Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl. 60 (1974), 481.
21. Harker, L.A., Slichter, S.J.:
Arterial and venous thromboembolism: Kinetic characterisation and evaluation of therapy.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 31 (1974), 188.
22. Haslam, R.J., Davidson, M.M.L., Davies, T., Lynham J.A.,
Mc Clenaghan, M.D.:
Regulation of blood platelet function by cyclic nucleotides.
Adv. Cyclic Nucleotide Res. 9 (1978), 533.
23. Hess, H., Ingrisch, H., Mietaschk, A., Rath, H.:
Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions.
N. Engl. J. Med. 307 (1982), 1627.
24. Hess, H., Mietaschk, A., Ingrisch, H.:
Niedrig dosierte thrombolytische Therapie zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 105 (1980), 787.
25. Hess, H., Müller-Fassbender, H., Ingrisch, H.,
Mietaschk, A.:
Verhütung von Wiederverschlüssen nach Rekanalisation obliterierter Arterien mit der Kathetermethode.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 1.
26. Higgs, E.A., Moncada, S., Vane, J.R., Caen, J.P.,
Michel, H., Tobelem, G.:
Effect of prostacyclin (PGI₂) on platelet adhesion to rabbit arterial subendothelium.
Prostaglandins 16 (1978), 17.

27. Hynes, K.M., Gan, G.T., Rutherford, B.D., Kazmier, F.J.,
Frye, R.L.:
Effect of aspirin on brachial artery occlusion
following brachial arteriotomy for coronary arterio-
graphy.
Circulation 47 (1973), 554.

28. Horgensen, K.A., Dyerberg, J., Stoffersen, E.:
Prostacyclin (PGI₂) and the effect of phosphodiesterase inhibitors on platelet aggregation.
Pharmacol. Res. Commun. 11 (1979), 605.

29. Kappert, A.:
Lehrbuch und Atlas der Angiologie.
Verlag Hans Huber Stuttgart (1981).

30. Lowenthal, J., Birnbaum, H.:
Vitamin K and coumarin anticoagulants: dependence
of anticoagulant effect on inhibition of vitamin K
transport.
Science 164 (1969), 181.

31. Marshall, M.:
Thrombozyten-Funktionshemmung und Antikoagulantien
bei der koronaren, zerebralen und peripheren arteriellen
Verschlusskrankheit.
Fortschr. Med. 100 (1982), 650.

32. Masotti, G., Galanti, G., Poggesi, L., Abbate, R.,
Neri Serneri, G.G.:
Differential inhibition of prostacyclin production
and platelet aggregation by aspirin.
Lancet 2 (1979), 1213.

33. Melmon, K.L., Urorelli, H.F. (Hrsg.):
Macmillan Publishing Co., New York.
Clinical Pharmacology (1978).

34. Mills, D.C.B., Smith, J.B.:
The influence on platelet aggregation of drugs
that affect the accumulation of adenosine 3':5'-
cyclic monophosphate in platelets.
Biochem. J. 121 (1971), 185.
35. Moncada, S., Korb, R.:
Dipyridamole and other phosphodiesterase
inhibitors act as antithrombotic agents by poten-
tiating endogenous prostacyclin.
Lancet 1 (1978), 1286.
36. O'Reilly, R.A.:
Vitamin K and oral anticoagulant drugs as competitive
antagonists in man.
Pharmacology 7 (1972), 149.
37. Pietsch, U., Lippmann, M., Scharrer, I., Breddin, K.:
Neue Befunde zur Wirkung von Azetylsalizylsäure.
Die Hemmwirkung auf den Formwandel der Thrombozyten
und ihre Bedeutung für die Dosierung als Antithrombo-
tikum. In: Alexander K.M. Cachovan (Hrsg.):
Diabetische Angiopathien. Witzstrock, Baden-Baden -
Köln - New York (1977), 348.
38. Preston, F.E., Whipps, S., Jackson, C.A., French, A.J.,
Wyld, P., Stoddard, C.J.:
Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane
A₂ after low-dose aspirin.
N. Engl. J. Med. 304 (1981), 76.
39. Rijken, D.L.:
Relationship between tissue plasminogen activator
and the activators in blood and vascular wall.
Thromb. Res. 18 (1980), 815.

40. Ritschie, J.L., Harker, L.A.:
Platelet and fibrinogen survival in coronary atherosclerosis: response to medical and surgical therapy.
Am. J. Cardiol. 39 (1977), 595.
41. Roth, G.J., Stanford, N., Majerus, P.W.:
Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72 (1975), 3073.
42. Steele, P., Rainwater, J., Vogel, R., Genton, E.:
Platelet-suppressant therapy in patients with coronary artery disease.
JAMA 240 (1978), 228.
43. Veltkamp, J.J.:
Detection and clinical significance of PIVKA.
Mayo Clin. Proc. 49 (1974), 923.
44. Weiss, H.J., Turitto, V.T.:
Prostacyclin (prostaglandin I_2 , PGI_2) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium.
Blood 53 (1979), 244.
45. Wright, I.S.:
Anticoagulant therapy in myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 281 (1969), 737.
46. Wright, I.S.:
Anticoagulant therapy - practical management.
Am. Heart J. 77 (1969), 280.
47. Zeitler, E.:
Wirkung verschiedener Medikamente zur Verhütung des Reverschlusses nach Katheter-Desobliteration nach Dotter.
Med. Welt 27 N.F. (1976), 1377.

48.

Zekert, F., Kohn, P., Vormittag, E.:

Eine randomisierte Studie über die postoperative
Thromboseprophylaxe mit Azetylsalizylsäure.

Med. Welt 27 (1976), 1372.

- Herrn Prof. Dr. med. N. Zöllner danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

- Herrn Prof. Dr. med. H. Hess gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung durch Anleitung und Diskussionen.

L e b e n s l a u f =====

Als Sohn des Ethnographen Ernst Schmidt und Ehefrau Lotte, geb. Szyrszen, wurde ich, Roland Schmidt, verheiratet, zwei Kinder, am 04. Oktober 1944 in Löbau / Sachsen geboren.

1951 trat ich in die dortige Volksschule ein. Die Gymnasialzeit absolvierte ich bis zum Abitur im Jahr 1964 am Gymnasium Bautzen.

Mein Medizinstudium begann ich 1965 an der Universität Leipzig und schloss dieses dort 1971 mit Staatsexamen ab.

Von 1972 bis 1973 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Hygiene an der Universität Leipzig. Die internistische Ausbildung begann ich 1974 mit einer dreijährigen Tätigkeit an der Fachklinik für Magen-, Darm- und Lebererkrankungen in Bad Kissingen. Wegen meines besonderen Interesses an der Pulmonologie arbeitete ich hiernach zwischen 1977 und 1979 am Zentral-krankenhaus in Gauting. Die Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin beendete ich 1980 mit einer einjährigen Tätigkeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Seit 1981 bin ich in einer Gemeinschaftspraxis in Ingolstadt als Internist tätig.

